UNIVERSITE PARIS - SUD

FACULTE DE MEDECINE KREMLIN-BICETRE

52

Année 1972

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BOUTILLIER Jean

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 6 Mars 1944

à VERSAILLES

Présentée et soutenue publiquement le :

LES HYPERCALCEMIES PSEUDOHYPERPARATHYROIDIENNES DES CANCERS BRONCHIQUES

Président de Thèse : Monsieur le Professeur André MONSAINGEON, Doyen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550025_0038

UNIVERSITE PARIS - SUD

FACULTE DE MEDECINE KREMLIN-BICETRE

Année 1972 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BOUTILLIER Jean

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 6 Mars 1944

à VERSAILLES

Présentée et soutenue publiquement le :

LES HYPERCALCEMIES PSEUDOHYPERPARATHYROIDIENNES DES CANCERS BRONCHIQUES

Président de Thèse : Monsieur le Professeur André MONSAINGEON, Doyen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME SYLVIE, POUR SON DEVOUEMENT ET SA SOLLICITUDE DURANT NOS ETUDES MEDICALES, AVEC TOUTE MON AFFECTION,

A NOTRE FILS MATHIAS;

A MON PERE, POUR SA COMPREHENSION ET SA PATIENCE, QU'IL SOIT ASSURE DE MA PROFONDE RECONNAISSANCE,

A MA MERE, AVEC TOUTE MA FILIALE AFFECTION,

A MES GRANDS PARENTS,

A JEAN-LOUIS BUHL, POUR SON ANCIENNE ET SOLIDE AMITIE,

A LA MEMOIRE DE JEAN-CLAUDE ZERAH, QUI FUT NOTRE INTERNE ET NOTRE AMI,

AU DOCTEUR ALAIN DEPIERRE, CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTE,

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRE MONSAINGEON,

DOYEN DE L'U.E.R. MEDECINE PARIS-SUD

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

MEMBRE DE LA SOCIETE DE BIOLOGIE MEDICALE.

QUI NOUS A FAIT LE TRES GRAND HONNEUR
DE PRESIDER CETTE THESE.
AVEC L'EXPRESSION DE NOTRE PROFONDE
RECONNAISSANCE, EN LE REMERCIANT
ET DE SES CONSEILS ET DE SA GRANDE
BIENVEILLANCE A NOTRE EGARD.

A NOTRE MAITRE, LE DOCTEUR RENE DEPIERRE

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTE

MEDECIN DE L'HOPITAL PAUL BROUSSE (VILLEJUIF),

QUI EST A L'ORIGINE DU CHOIX DE CE TRAVAIL ET QUI NOUS A CONSEILLE ET AIDE DANS SA REALISATION.

NOUS LE REMERCIONS DE SON ENSEIGNEMENT FRUCTUEUX. NOUS AVONS POUR LUI UNE GRANDE ADMIRATION ET UNE AMITIE SINCERE.

A TOUS NOS MAITRES,

PROFESSEUR A. COUR

PROFESSEUR J. PATEL

DOCTEUR M. SANRADIN

PROFESSEUR R. JUDET

PROFESSEUR J. TRICOIRE

PROFESSEUR J. DEBEYRE

PROFESSEUR L. MOREAU

DOCTEUR R. MERROT

DOCTEUR R. DEPIERRE

PROFESSEUR L. ISRAEL.

I N T R O D U C T I O N

L'hypercalcémie au cours des cancers est un fait connu. Elle s'observe le plus souvent dans l'évolution des cancers secondaires osseux à forme ostéolytique. Selon une statistique de WOODARD (44), elle serait présente dans 8 à 9 % des cas. L'hypercalcémie a là une explication satisfaisante du fait de la destruction osseuse et elle s'accompagne, en général, d'une phosphatémie normale ou un peu haute et d'une élévation des phosphatases alcalines (35).

Dans certains cas, rarement décelés jusqu'ici, l'association d'une hypercalcémie, d'une hypophosphatémie et d'une augmentation de l'élimination urinaire du calcium et des phosphates, réalise un syndrome biologique typique d'hyperparathyroïdisme en l'absence d'atteinte osseuse. Ces faits sont d'autant plus surprenants que certaines observations montrent que :

- les parathyroïdes sont normales tant aux interventions exploratrices pour suspicion d'adénome qu'aux vérifications anatomiques lors du décès du malade ;

- le squelette est absolument indemne non seulement radiologiquement mais après vérification anatomique minutieuse;

- le syndrome disparaît lors de l'ablation de la tumeur maligne et réapparaît au cours d'une récidive locale ou métastatique de celle-ci.

GUTMANN (16), en 1936, rapporte la première observation. En 1940, ALBRIGHT (1) émet l'hypothèse d'une sécrétion par le tissu cancéreux d'un épithélioma rénal, d'une substance analogue à la parathormone. Par la suite toute une série d'observations de cancers a permis de définir un syndrome paranéoplasique pseudo-hyperparathyroïdien qui associe, en l'absence de métastase osseuse, des signes cliniques et biologiques d'hyperparathyroïdisme, la correction des troubles par ablation de la tumeur et leur réapparition au cours des récidives, ce qui confirme l'absence d'étiologie parathyroïdienne.

Un malade porteur d'un carcinome bronchique qui présentait ce syndrome, dont l'observation nous a été aimablement confiée par le Docteur R. DEPIERRE, le Professeur D. FRIES et le Docteur F. BAUMANN, nous a amené à étudier l'hypercalcémie pseudohyperparathyroïdienne au cours des cancers bronchiques selon le plan :

1. Observation personnelle.
2. Etude des cas publiés dans la littérature avec résumés des observations.
3. Syndrome d'hypercalcémie pseudohyperparathyroïdienne et cancer bronchique : fréquence relative.
4. Conceptions pathogéniques actuelles de ce syndrome paranéoplasique.
5. Conclusions.

OBSERVATION PERSONNELLE

Monsieur E. BAY..., âgé de 52 ans, est hospitalisé dans le service du Docteur DEPIERRE à l'Hôpital Paul Brousse de VILLEJUIF le 18 septembre 1971 pour bilan d'une image radiologique pulmonaire anormale. Ce malade n'avait pas d'antécédent pathologique connu. Il fumait, cependant, environ vingt cigarettes par jour depuis l'âge de 17 ans. En juillet 1971, Monsieur E. BAY... avait présenté un épisode pulmonaire mal étiqueté avec fièvre, toux et expectoration, qui avait été amélioré temporairement par une antibiothérapie banale. Aucun bilan n'avait été pratiqué à cette époque. Au début du mois d'octobre, le malade souffre de son côté droit : toux et expectoration reprennent. Son médecin traitant demande une radiographie pulmonaire qui montre une opacité probablement excavée du lobe inférieur droit, fait pratiquer une recherche de bacille de Koch et hospitalise le malade.

A l'entrée dans le service

- Le malade, depuis quelques semaines, se plaint de perte de l'appétit, de grande fatigue, qui rendent compte d'un mauvais état général. Il ne pèse plus que 48 kg pour 1,65 m à la suite d'un amaigrissement de 8 kg en 4 mois. Il tousse, crache et souffre de son côté droit.

- L'examen note que la tension artérielle est basse(10,5/7)

et que le pouls est à 90. La présence d'un pli cutané ainsi que la sécheresse de la langue témoigne d'un état de déshydratation accentué. A l'auscultation on trouve une diminution des vibrations prédominant à droite. Il n'existe pas d'adénopathie ni de douleur osseuse spontanée ou provoquée.

- Biologiquement, seule l'hyperleucocytose évoquant une infection paraît rendre compte de cette altération de l'état général.

. La N.F.S. montre : G.R. = 3.500.000
G.B. = 18.200
(85 % de polynucléaires neutrophiles).

. L'importance de l'accélération de la V.S. fait rechercher une dysprotéïnémie :

- Test de Sia négatif,
- Pas d'albuminurie de Bence Jones dans les urines,
- Electrophorèse des protéïnes :

(protides totaux = 70g/l
(Alb. = 44 %.

. Globulines : α_1 = 7 %
α_2 = 13 %
β = 11 %
γ = 25 %

. Urée : 0,15 g/l, glycémie : 1,10g/l.

. Urée urinaire : 5 g/l.

. Ionogramme sanguin : - Na = 131 meq/l
- K = 4,1 meq/l
- Cl = 95 meq/l
- RA = 19,7 meq/l.

. Ionogramme urinaire : - Na = 38 meq/l
- K = 25 meq/l.

. Calcémie : 91 mg/l, phosphatémie : 30 mg/l.

. Calciurie : 80 mg/l, phosphaturie : 440 mg/l.

- Radiologiquement, on trouve une opacité non systématisée du lobe inférieur droit qui paraît excavée, mais le fait n'est pas confirmé par les tomographies. Il existe par contre une petite réaction pleurale de la base qui paraît ancienne et n'a pas fait l'objet d'une ponction exploratrice.

/ Durant l'hospitalisation /

- Un bilan pulmonaire est effectué ;

. La bronchoscopie est normale (Dr. POINTILLART).

. La bronchographie (HYTRAST) montre que le lobe inférieur est légèrement rétracté mais tous ses rameaux bronchiques jusqu'à la périphérie ainsi que ceux du lobe moyen sont bien injectés et il existe même une réplétion alvéolaire donnant l'aspect d"Arbre de Printemps".

. Trois tubages pour déceler le bacille tuberculeux sont négatifs ainsi que les cultures qui le restèrent.

. La cuti-réaction est banalement positive.

- Devant le tableau d'adynamie non totalement expliquée par l'enquête biologique, on suspecte une insuffisance surrénale et

l'on pratique un dosage des 17ceto et des 17 OH qui se révèle normal ainsi que le cortisol plasmatique (taux à 11,3 µg/100ml de plasma - Fondation de Recherche en Hormonologie, 26 bd Brune - PARIS).

- Devant l'état fébrile persistant autour de 38 °, l'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile, une antibiothérapie s'impose et on administre 4.000.000 Unités de Pénicilline par jour jusqu'au 8 octobre. En effet, à cette date, le résultat de la culture sur milieu de Löwenstein, mise en route sur une expectoration du 6 septembre 1971, nous est adressé par le Laboratoire de ville du malade : il est positif. Le diagnostic de Tuberculose pulmonaire apparaît donc comme tout à fait vraisemblable et semble confirmé par l'échec de la pénicillinothérapie. Le malade, dont l'état ne s'est pas amélioré, est mis au traitement antituberculeux comportant Isoniazide, Rifampicine et Ethambutol. Contrairement à nos légitimes espérances, aucune amélioration ne se dessine après quinze jours de cette thérapeutique. Un trouble métabolique profond et même un syndrome paranéoplasique est suspecté devant cette déchéance de l'état général avec anorexie et surtout une torpeur assez frappante. Un nouveau bilan phosphocalcique est demandé, que nous adressons au Laboratoire du Professeur MONSAINGEON, groupe 17 de l'INSERM sur les Brûlures et la Chirurgie expérimentale, et qui montre une hypercalcémie et une hypophosphorémie.

- Dans le courant du mois de novembre, il n'existe toujours aucune amélioration clinique ni radiologique et de nouveaux examens confirment le syndrome d'hypercalcémie avec hypophosphorémie et fuite urinaire du phosphore (Tableau I). Ce syndrome d'hyperparathyroïdisme d'installation rapide fait rechercher une

atteinte osseuse, mais les radiographies du squelette ne décèlent aucune lésion ostéolytique. Il n'existe d'ailleurs pas de signes de résorption osseuse et, au niveau des mains, il n'y a pas de disparition des houppes phalangiennes, pas d'aspect usé des phalanges ou d'érosion sous-périostée. Une affection primitive des parathyroïdes pouvait être envisagée ainsi que l'exploration chirurgicale des parathyroïdes. Cependant un syndrome paranéoplasique d'hypercalcémie pseudoparathyroïdienne semble nettement plus correspondre à l'évolution clinique. Mais le néoplasme originel n'est toujours pas découvert et, en l'absence de formation maligne bronchique identifiée, on se tourne vers l'appareil urinaire où l'urographie intraveineuse ne décèle aucune anomalie.

- La seule thérapeutique efficace d'un tel syndrome est l'exérèse ou l'irradiation de la tumeur qui en est responsable. La gravité de l'état du malade, l'imprécision des données cliniques et radiologiques n'ont pas fait envisager une thoracotomie exploratrice, d'autant plus qu'une métastase cérébrale pouvait être suspectée. Il restait à appliquer un traitement symptomatique de l'hypercalcémie et furent discuter : les perfusions de phosphates, l'utilisation de furosémide. Cependant la calcémie, grâce à une réhydratation contrôlée, semblait rester dans les limites tolérables et avait été ramenée à 120 mg/l.

- L'état du malade était toujours critique, avec fièvre persistante et polynucléose neutrophile (25.000 leucocytes, 90 % de polynucléaires). Un nouveau bilan phosphocalcique plus précis nous montre toujours hypercalcémie, hypophosphatémie, hypercalciurie, hyperphosphaturie avec une baisse considérable du

taux de réabsorption du phosphore (T.R.P.) à 56 % sans insuffisance rénale (clearance de la créatinine à 80 ml/mn) et des phosphatases alcalines normales (33 mu/ml). La ponction de moelle osseuse (Pr. Ag. JACQUES) est strictement normale : "Moelle riche, proportion sensiblement normale des différentes lignées, il n'a pas été observé de cellules anormales. Rares mégacaryocytes". L'image pulmonaire ne se modifie pas, on note cependant une légère extension de l'opacité pleurale. Les bacilles de Koch ne sont pas retrouvés. Le malade est de plus en plus asthénique, se plaint de douleurs abdominales avec des nausées. Il est obnubilé et décède le 30 novembre 1971 dans un tableau de cachexie. Le jour du décès le bilan biologique est le suivant :

- Urée = 0,22 g/l
- Hématocrite = 36 %
- Ionogramme sanguin : . Na = 139 meq/l
  . K = 3 meq/l
  . Cl = 104 meq/l
  . RA = 22 meq/l
  . Protides = 14,8 meq/l
- Calcémie = 120 mg/l
- Phosphorémie = 22 mg/l.

/ Vérification anatomique /

La vérification anatomique a été pratiquée par le Professeur J. BERGER.

Etude macroscopique -

- Plèvre : La plèvre gauche contient 100 ml de liquide séreux. La plèvre droite contient 50 ml de liquide séreux. Il y a sur la plèvre diaphragmatique plusieurs nodules

tumoraux de 1 cm de diamètre et de 0,5 cm d'épaisseur.

- Poumon droit : Poids = 800 g. Les lobes supérieur et moyen sont congestifs. Le lobe inférieur contient à la partie postéroupéroexterne une tumeur tout à fait périphérique qui a envahi la paroi au niveau des 8ème et 9ème côtes. Cette tumeur, dure et blanchâtre, a une forme de galette (5 cm de diamètre sur 2 cm d'épaisseur). Le reste du parenchyme du lobe inférieur est très congestif. Il n'y a pas de lésion tuberculeuse et pas de lyse costale.

- Les quatre parathyroïdes ont été retrouvées et sont macroscopiquement normales.

- Aucune métastase, notamment osseuse, n'a été observée.

- L'encéphale est normal (Dr. A. H. SZEKELY).

Etude histologique -

- Poumons : La tumeur du lobe inférieur du poumon droit est constituée d'amas ou de boyaux de cellules polygonales ou allongées dont les noyaux sont très irréguliers et souvent monstrueux. Les mitoses y sont assez nombreuses. Ces cellules ont des cytoplasmes éosinophiles et quelques unes d'entre elles ont évolué vers une kératinisation soit dyskératosique (kératinisation monocellulaire), soit sous forme de tous petits globes cornés parakératosiques. Les boyaux tumoraux sont englobés dans une stroma-réaction faite d'un collagène dense, scléreux.

Il s'agit donc d'un carcinome bronchique épidermoïde peu différencié.

La structure des nodules de dissémination sur la plèvre diaphragmatique droite est absolument identique à celle de la tumeur primitive. Le poumon droit en dehors de la tumeur et le poumon gauche ne présentent que des lésions modérées d'alvéolite oedémateuse et macrophagique.

- Parathyroïdes : Le tissu parathyroïdien est d'aspect normal. Les cellules principales sont en nombre normal et ont un aspect normal.

- Reins : Absence de lésion significative. Pas de calcification.

- Os : Les fragments de vertèbres examinés ne contiennent pas de métastase. Ils sont faits de trouées osseuses d'aspect normal. L'activité ostéoélastique n'est pas augmentée.

	OCTOBRE		NOVEMBRE											
	22	27	12	13	18	19	20	23	24	25	26	27	29	30
Ca mg/l sang	91	107,5	130	128	125	190	118	106	118	114	115	116	119	120
Ph Mg/l sang	30	26			19,7	25	20		20	19	15	20	15	22
Ca mg/l urines	30	190		310		110		425	420	420	500	120		
Ph mg/l urines	440	184				224				544	168			
Urines 24 h,ml		1400				2000		2700	2600	2600	2400	2500	2700	2700
Ca mg/24h urines	80	265		372		220		1147	1092	1092	1200	300		
Ph mg/24h urines	440	257				448				1414	403			
Créatinine mg/l		4,61											11,6	
Créatinurie g/24h		0,56												
N = 48 Phosphatases alc. mu/ml						33								
T.R.P.											55%			
Clearance de la Créatinine	80 ml/mn													

- Tableau I : Bilan phosphocalciques et urinaires durant l'hospitalisation du malade -

ETUDE DES CAS PUBLIES DANS LA LITTERATURE

A) CAS PUBLIES -

Nous avons retrouvé dans la littérature 24 observations de cancers bronchiques ayant entraîné une hypercalcémie paranéoplasique pseudohyperparathyroïdienne. 17 auteurs les ont publiées. Il s'agissait 16 fois d'auteurs anglo-saxons et nous ne citons qu'une seule publication française. Les cas sélectionnés répondaient obligatoirement aux critères suivants :

1°) Malade porteur d'un cancer bronchique primitif prouvé histologiquement ;

2°) Existence d'un hyperparathyroïdisme biologiquement certain ;

3°) Absence de métastase osseuse cliniquement, radiologiquement et éventuellement anatomiquement.

I - Données cliniques de l'hyperparathyroïdisme :

Les données cliniques ont été réunies dans le Tableau II.

OBSERVATIONS	AUTEURS	DATE Publi-cation	SEXE	AGE	SIGNES DIGESTIFS	SIGNES GENERAUX	SIGNES NEURO-LOGIQUES	SIGNES URINAIRES
Personnelle			M	52	+	+	+	-
1	A.B.GUTMANN(16)	1936	M	57	+	-	-	-
2	B. THOMAS (40)	1956	M	69				-
3	B. THOMAS (40)	1956	M	62				-
4	CH. PLIMPTON(30)	1956	M	59	-	+	+	-
5	Case Records (6)	1957	M	66	-	-	+	-
6	W. MYERS (28)	1960	M	59	-	+	-	+
7	L. FRY (11)	1962	M	73	+	-	+	-
8	D.J. CASSARO(24)	1962	M	48	-	+	+	-
9	U.C.I. CAREY(5)	1962	M	78	-	+	+	-
10	D.A. SNEDECOR(37)	1964	M	64	+	-	-	-
11	D.M. TAYLOR (40)	1965	M	66	+	-	+	-
12	J. HOREAU (18)	1965	M	54	-	+	+	-
13	N.J.STRICKLAND(38)	1965	F	54	+	-	+	-
14	R.W.TURLINGTON(43)	1966	M	48	+	+	+	+
15	"	1966	M	56	+	+	+	-
16	"	1966	M	71	+	-	+	-
17	"	1966	M	61	-	-	+	+
18	L.M.SCHERWOOD (36)	1967	M	64				
19	"	1967	M	59				
20	"	1967	M	54				
21	"	1967	M	63				
22	B.J. GRIGGS (15)	1967	M	66	+	+	+	+
23	P. KISSEL (19)	1970	M	66	+	+	+	-
24	B.CASTELMAN (7)	1971	M	54	+	+	+	+

- Tableau II : Données cliniques de l'hyperparathyroïdisme -

Ce syndrome concernait 24 hommes et une femme. Ce sex-ratio est proche de ce qu'on observe dans l'ensemble des carcinomes bronchiques. La moyenne d'âge était de 64 ans, 2 malades avaient moins de 50 ans, 10 avaient entre 50 et 59 ans, 10 avaient entre 60 et 69 ans et 3 plus de 70 ans. Il existait des signes digestifs dans 12 cas sur les 19 où ils sont précisés. En général, ces manifestations regroupent anorexie et constipation, parfois accompagnées de nausées et de vomissements (6 cas). Ces 6 cas associés à des vomissements ne correspondaient pas aux taux les plus élevés d'hypercalcémie. (135 mg, 118 mg, 169 mg, 151 mg, 138 mg, 151 mg).

Dans 11 cas sur 19, on a observé des signes généraux. L'asthénie et l'amaigrissement en résument la symptomatologie. L'observation de ces malades a souvent eu lieu dans la dernière semaine précédant le décès et, comme les signes digestifs, les signes généraux ne nous paraissent pas avoir de valeur diagnostique. Il est, en effet, plus que commun de les observer dans les carcinomes bronchiques sans hyperparathyroïdie.

Les signes neurologiques sont les manifestations les plus fréquentes, puisqu'elles ont été observées dans 16 cas sur 19. Le tableau clinique est alors fait d'un état de torpeur avec élocution lente, faciès figé, et aboutit parfois soit à des épisodes de confusion mentale avec désorientation temporo-spatiale, soit à des accès d'agitation avec délire. Il n'a été signalé que 2 comas rapportés au syndrome hypercalcémique.

Si la soif et la polyurie font partie du tableau classique d'hyperparathyroïdie, il faut noter qu'elles n'ont été rapportées que dans 5 observations sur 21.

Il ressort de l'ensemble de ces données que la découverte d'un syndrome d'hyperparathyroïdie au cours d'un carcinome bronchique primitif dépend de la pratique systématique du bilan calcique. Les signes cliniques mis, par les auteurs, sur le compte de l'hyperparathyroïdisme, sont trop communs au cours des carcinomes bronchiques pour avoir une valeur d'orientation.

On remarque qu'aucun auteur n'a signalé de manifestation cardiaque.

II - Données biologiques :

Les données biologiques sont résumées dans le Tableau III.

OBSER-VATIONS	Ca sang mg/l	P.sang mg/l	Ca Urines mg/24h	P. urines mg/24h	Phospha-tases alc.	T.R.P.* %	Ca ultra-fil-trable	PTH* Like	Hyper-plasie para.	Nephro-calci-nose
Person-nelle	116	21	672	748	33mu/ml	55			-	-
1	135	21			6,5 UB				-	-
2										
3										
4	157	29			4,2 UB					
5	136	26	398						+	
6	152	22	480		14,1 UB					
7	150	28	700		9 UB	45				
8	148	29	500		7,5 UB	46	99		+	+
9	170								-	
10	118	21			15 UB	67			-	
11	153	29	620		4,5 UB	58				
12	119	32	428	6500	2,7 UB					
13	169	21	136		11 UB					
14	151	32			9,4 UB	73				
15	146	38								
16	150	21			9,5 UB				-	
17	140	27			1,1 UB	60				
18	135	32						+	-	
19	137	25						+	-	
20	177	41						-	-	
21	145	15						-	-	
22	138	13	427	908	21,7 KA			+	+	+
23	160	23	471	3550	3 UB				-	
24	131	22	610	1005	3,5 UB	68		+	-	+

* TPR = Taux de réabsorption du phosphore.

* PTH-like = parathormone like.

- Tableau III : Données biologiques -

- Le dosage de la calcémie a été précisé dans 23 cas sur 25. Sa valeur moyenne est 142 mg/l. 3 cas avaient un taux inférieur à 120 mg/l, 6 cas avaient une valeur comprise entre 120 et 139 mg/l, 10 une valeur comprise entre 140 et 159 et 4 fois le taux était supérieur à 160 mg/l. Il s'agit là de chiffres très élevés de calcémie. MANIGAND (23) admet que 25 % seulement des hyperparathyroïdismes primaires ont des calcémies supérieures à 140 mg/l et A. MONSAINGEON en 71 (25-26) dans 21 adénomes parathyroïdiens opérés, notait que la calcémie se situait entre 103 et 112 ou 120 mg, un petit nombre seulement dépassant ce chiffre : nous sommes très loin des 142 mg en moyenne de notre statistique.

Il est permis de penser, devant le caractère sommaire du bilan phosphocalcique effectué dans la plupart des observations, que seuls les hyperparathyroïdismes paranéoplasiques évidents ont été diagnostiqués. Il ne semble pas exister de série de cancers bronchiques dont le métabolisme ait été exploré par des méthodes dynamiques.

- La phosphorémie a été dosée dans 22 cas. Sa valeur moyenne est de 27 mg/l avec des chiffres extrêmes de 15 et 41 mg/l. 9 malades avaient une phosphorémie inférieure à 25 mg/l, 8 comprise entre 25 et 30, et 5 avaient un taux supérieur à 30 mg/l.

- La calciurie a été recherchée dans 11 cas. La valeur moyenne est 531 mg/ 24 h. Aucun dosage n'a été effectué avec un régime alimentaire contrôlé.

- La phosphaturie était élevée dans les 5 cas où elle a été dosée. Plus spécifiquement (12), le taux de réabsorption tubulaire du phosphore était effondré les 9 fois où il a été calculé.

- La recherche anatomique d'une néphrocalcinose n'a été faite que dans 5 cas. 3 auteurs l'ont notée alors qu'elle est constante dans les hyperparathyroïdisme primitifs (21).

Nous n'avons pas colligé dans cette revue les 3 cas sur 21 de carcinomes bronchiques à cellules géantes publiés par HATHAWAY (17) qui avaient entraîné une hypercalcémie sans métastase osseuse. Il ne signale pas d'ailleurs d'hyperparathyroïdisme et les phosphorémies ne sont pas citées dans sa publication. Ce type de cancer est d'ailleurs d'un pronostic épouvantable (8).

III - Données carcinologiques :

Les données carcinologiques sont résumées dans le Tableau IV.

Observations	Histologie	Exerèse	Radiothérapie	Corticothérapie	Régression après traitement du syndrome B.	Réapparition du syndrome si récidive	Survie en mois	Autopsie
Personnelle	Epidermoïde	-	-	-			1	+
1	N.P.*	-	-	-			5	+
2	N.P. *	+	-	-	+	+	N.P.	-
3	N.P.	+	-	-	+		N.P.	-
4	Epidermoïde	-	-	-			5	+
5	Epidermoïde	-	-	-			1	+
6	N.P.	-	-	-			N.P.	-
7	Epidermoïde	-	-	-			1	+
8	Anaplasique	-	-	-			N.P.	+
9	N.P.	-	-	-			1/2	+
10	Anaplasique	-	-	-			2	+
11	Epidermoïde	+	-	-	+		N.P.	-
12	Epidermoïde	-	-	-			N.P.	-
13	Epidermoïde	+	-	-	+		N.P.	-
14	Epidermoïde	+	+	+	+		N.P.	-
15	Epidermoïde	-	+	+	+	+	N.P.	-
16	Epidermoïde	-	-	+	+		N.P.	-
17	Epidermoïde	+	-	-	+		N.P.	-
18	Epidermoïde							
19	Epidermoïde							
20	Epidermoïde							
21	Epidermoïde							
22	Epidermoïde	+			+	+	3,5	+
23	Epidermoïde						4 jours	+
24	Epidermoïde	-	-	-			10 jours	+

- Tableau IV : Données Carcinologiques -

* N.P. = non précisé

- La forme histologique (9) a été précisée dans 18 cas. Il s'agissait presque toujours d'un carcinome épidermoïde (18 cas sur 20), les 2 autres étaient anaplasiques. Cette fréquence est assez caractéristique des hyperparathyroïdismes paranéoplasiques. La majorité des cancers bronchiques provoquant des syndromes paranéoplasiques sont histologiquement anaplasiques. J. P. RAYMOND (31) , sur 168 cas répertoriés dans la littérature, relève 138 syndromes paranéoplasiques liés à des carcinomes anaplasiques et seulement 11 syndromes liés à des carcinomes épidermoïdes. Parmi ceux-ci, 7 sont des hyperparathyroïdismes.

- La durée de survie est donnée dans 9 cas. Elle est en moyenne d'un mois. Il est difficile de conclure sur cette brièveté de survie. On peut penser que l'hyperparathyroïdisme est un syndrome tardif, voire pré-mortem, dans l'évolution des carcinomes bronchiques.

- La thérapeutique ne fut envisagée par les auteurs qu'en fonction de son influence sur le syndrome biologique.

- Dans 9 cas, l'hypercalcémie et l'hypophosphorémie ont régressé sous l'effet de la thérapeutique. Il s'agissait 6 fois d'exérèse chirurgicale, 1 fois de radiothérapie, 1 fois de corticothérapie et 1 fois (cas n° 14) de l'association radiothérapie-corticothérapie, puis exérèse chirurgicale. Dans 3 observations, la récidive après exérèse fut suivie de la réapparition du syndrome d'hyperparathyroïdisme.

Il existait un syndrome d'hypercalcémie qui avait regressé après exérèse. Les taux de calcémie n'ont pas été donnés

N° 4 : PLIMPTON (30) :

Au cours d'un carcinome épidermoïde différencié chez un homme de 59 ans, les signes cliniques faisaient évoquer le diagnostic d'hypercalcémie : confusion mentale, désorientation temporo-spatiale, en l'absence de métastase cérébrale décelable. La biologie confirmait le diagnostic. L'évolution était mortelle en 5 mois. Les parathyroïdes n'avaient pas été retrouvées à l'autopsie.

N° 5 : Case Records (6) :

Il s'agissait d'un homme de 66 ans ne présentant comme signe d'hypercalcémie qu'une apathie et une obnubilation. La biologie confirmait le diagnostic. Le malade décédait au bout d'un mois. L'autopsie apportait la preuve du cancer épidermoïde primitif, montrait des calcifications rénales et une hyperplasie des cellules principales de la parathyroïde sans adénome décelable.

N° 6 : MYERS (28) :

Ce cas concernait un homme de 59 ans porteur d'un carcinome bronchique. Seuls les chiffres des dosages

biologiques étaient donnés ainsi que l'existence d'une polyurie-polydipsie.

N° 7 : FRY (11) :

Chez cet homme de 73 ans, les signes évocateurs d'hypercalcémie groupaient : une somnolence, une asthénie, une désorientation temporo-spatiale, une anorexie, des nausées et une constipation. Le bilan biologique confirmait l'existence d'un hyperparathyroïdisme. Le décès survenait après un mois d'évolution. L'autopsie précisait le diagnostic de carcinome épidermoïde et ne permettait pas de retrouver les parathyroïdes.

N° 8 : MASSARO (24):

Cet homme de 48 ans était porteur d'un cancer bronchique anaplasique. Les signes d'hypercalcémie étaient surtout neurologiques, avec asthénie, apathie, torpeur, et pré-coma. Le bilan phosphocalcique confirmait l'hyperparathyroïdisme. Au décès du malade, l'autopsie montrait la présence de cellules parathyroïdiennes hyperplasiées et la précipitation de calcium dans les tubes collecteurs.

N° 9 : CAREY (5) :

Il s'agissait d'un homme de 78 ans, dont la tumeur avait un type histologique non précisé dans l'observation.

L'asthénie intense, les signes de confusion, l'obnubilation entrecoupée de périodes d'agressivité font rechercher la calcémie ; elle est à 170 mg/l. A l'autopsie les parathyroïdes ont été trouvées normales.

N° 10 : SNEDECOR (37) :

Un homme de 64 ans présentait des signes d'hypercalcémie surtout digestifs avec nausées, vomissements. Sans traitement, le malade décède en deux mois. Le tableau biologique, pendant toute l'évolution, était celui d'un hyperparathyroïdisme typique. A l'autopsie, les parathyroïdes étaient normales. Le cancer bronchique était anaplasique à petites cellules. On trouvait de plus des métastases vertébrales qui n'existaient pas deux mois auparavant.

N° 11 : TAYLOR (40) :

Un malade âgé de 66 ans était atteint de cancer bronchique. Il était somnolent et confus, anorexique. Le bilan biologique montrait un hyperparathyroïdisme. L'exérèse montra qu'il s'agissait d'un cancer épidermoïde et normalisa le bilan phosphocalcique et notamment le T.R.P.

N° 12 : HOREAU (18) :

Chez cet homme de 54 ans, présentant un carcinome

bronchique épidermoïde, les signes évocateurs d'hypercalcémie groupaient : baisse de l'état général, asthénie et délire. Le bilan phosphocalcique confirmait l'hyperparathyroïdisme. Il n'y eu pas d'intervention ni d'autopsie.

N° 13 : VON STRICKLAND (38) :

C'était ici une femme de 54 ans avec un syndrome digestif fait de nausées, vomissements, diarrhée, avec amaigrissement, accompagné de confusion mentale et d'asthénie. L'exérèse de la tumeur a été suivie d'une normalisation du taux de calcium et de phosphore. Le cancer était de type épidermoïde. Il n'y a pas eu de vérification anatomique.

N° 14 : 1er cas de TURKINGTON (43) :

Il s'agissait d'un homme de 48 ans présentant une polyurie, des nausées et des vomissements, une constipation, une confusion. La bronchoscopie avec biopsie montrait la présence d'un carcinome épidermoïde de la bronche lobaire supérieure droite. Biologiquement, l'hyperparathyroïdisme fut confirmé avec un T.R.P. à 73 %. La corticothérapie associée à la radiothérapie et à l'exérèse chirurgicale normalisèrent le bilan phosphocalcique, en particulier le T.R.P. (93,6 %). La durée de survie n'est pas précisée.

N° 15 : 2ème cas de TURKINGTON (43) :

Un homme de 56 ans, deshydraté, somnolent, fatigué, avec anorexie et constipation, présentait un syndrome d'hyperparathyroïdisme qui a regressé temporairement sous radiothérapie et corticothérapie de sa tumeur bronchique. Les parathyroïdes n'ont pas été vérifiées.

N° 16 : 3ème cas de TURKINGTON (43) :

Cet homme de 71 ans était porteur d'un cancer épidermoïde des bronches. Il présentait un syndrome fait de nausées, vomissements, constipation, avec asthénie et somnolence. La corticothérapie a eu un effet favorable sur le taux de Ca^{++}. L'intervention n'a pu être pratiquée à cause d'un décès précoce. Les parathyroïdes étaient normales à la vérification.

N° 17 : 4ème cas de TURKINGTON (43) :

Il s'agissait d'un homme de 61 ans atteint d'un cancer bronchique de type épidermoïde. Il était polyurique et somnolent. L'exérèse de la tumeur a entraîné une normalisation de sa calcémie et son T.R.P., de 60 % avant l'intervention, est passé à 92 %. Les parathyroïdes n'ont pas été vérifiées.

Nº 18 - 19 - 20 - 21 - de SCHERWOOD (36) :

Il s'agissait de quatre hommes de 64, 59, 54 et 63 ans atteints de cancers bronchiques épidermoïdes. On ne connait leur hyperparathyroïdisme que par les bilans phosphocalciques. Les deux premiers cas présentaient une substance parathormone-like dans la tumeur respectivement de 4,10 µg/g et 0,84 µg/g. Les deux autres tumeurs ont été testées sans succès.

Nº 22 : CRIMES (15) :

Il s'agissait d'un homme de 66 ans, hospitalisé pour atélectasie du lobe inférieur droit. A l'hôpital, il était obnubilé, léthargique et présentait une hyperréflectivité ostéotendineuse. Le bilan phosphocalcique décela un syndrome biologique d'hyperparathyroïdisme rebelle à la corticothérapie. L'intervention chirurgicale permit l'exérèse d'un carcinome bronchique épidermoïde et normalisa le bilan phosphocalcique.

Deux mois et demi après l'intervention, il fut réhospitalisé pour polyurie, polydipsie, asthénie et somnolence. Il existait une constipation tenace. Le bilan phosphocalcique montra la récidive du syndrome biologique d'hyperparathyroïdisme. La vérification anatomique releva une néphrocalcinose et une hyperplasie des deux seules parathyroïdes retrouvées.

Durant la première hospitalisation, une partie de la tumeur enlevée chirurgicalement fut injectée à un chien

parathyroïdectomisé. On nota chez ce chien une augmentation de la calcémie avec baisse de la phosphorémie et du T.M.P.

N° 23 : KISSEL (19) :

Ce malade de 66 ans, porteur d'un cancer épidermoïde, présentait une confusion avec euphorie, désorientation et hallucinations, une asthénie, une anorexie. Le bilan phosphocalcique montrait un hyperparathyroïdisme. Le malade décéda rapidement. La vérification anatomique retrouva deux parathyroïdes qui étaient normales.

N° 24 : CASTELLAN (7) :

Il s'agissait d'un malade adressé à l'hôpital pour bilan d'une hypercalcémie. Il était depuis un mois anorexique, polyurique et polydipsique. Parmi ses antécédents, il fallait noter une bronchite chronique avec emphysème et un ulcère duodénal.

Une intervention exploratrice fut pratiquée sur les parathyroïdes pour suspicion d'adénome révélé par un syndrome biologique typique. Le malade décéda en dix jours et la vérification anatomique montra qu'il existait un petit carcinome épidermoïde bronchique avec néphrocalcinose et calcification au niveau du poumon et du pancréas. Les quatre parathyroïdes étaient normales.

HYPERCALCEMIES PARANEOPLASIQUES PSEUDOHYPERPARATHYROIDIENNES ET CANCERS BRONCHIQUES

- FREQUENCES RELATIVES -

I) L'hypercalcémie : Fréquence des différentes étiologies -

Les affections malignes sont la principale étiologie de toutes les hypercalcémies. Les hypercalcémies, dans une statistique faite par LAFFERTY (20) à Cleveland entre 1961 et 1965 ont pour étiologie, chez l'adulte, dans 70 % des cas une affection maligne, dans 20 % des cas un hyperparathyroïdisme primaire ou secondaire. Cette opinion corrobore celle de H. BOUR (3) : chez l'adulte et l'enfant, 60 % d'affection maligne, 15 % d'hyperparathyroïdisme primaire ou secondaire, 5 % d'intoxication par la vitamine D ou l'A.T.I.C.

Au sein des hypercalcémies des affections malignes, l'hypercalcémie paranéoplasique pseudohyperparathyroïdienne présente 20 % des cas pour H. BOUR et 22 % pour F.W. LAFFERTY, ce qui représente respectivement 12 % et 15 % de toutes les causes d'hypercalcémie.

L'hypercalcémie paranéoplasique pseudohyperparathyroïdienne occupe, en fréquence, la 3ème place des étiologies de toutes les hypercalcémies après les ostéolyses malignes et l'hyperparathyroïdisme primitif ou secondaire.

II) Fréquence du cancer bronchique parmi les étiologies des syndromes d'hyperparathyroïdisme paranéoplasique -

- Une première statistique (Tableau V) de HOREAU (18) en 1965 relevait 20 observations selon le siège de la tumeur.

Siège	Nombre de cas	Fréquence %
Rein	6	30
Bronche	5	25
Uterus	4	20
Ovaire	3	15
Foie	2	10

- Tableau V : Fréquence des différentes localisations. Première statistique -

- F.W. LAFFERTY (20) incrimine le cancer bronchique dans 20 % des hyperparathyroïdismes paranéoplasiques.

- GRIMES (15) relève, en 1967, 58 cas d'hyperparathyroïdisme paranéoplasique dont la fréqence selon le siège de la tumeur est consignée dans le Tableau VI.

Siège	Nombre de cas	Fréquence %
Rein	19	32,7
Poumon	16	27,5
Ovaire	4	6,8
Pancréas	4	6,8
Foie	3	5,1
Vessie	2	3,4
Utérus	2	3,4
Hodgkin	2	3,4
Lymphosarcome	1	1,7
Sein	1	1,7
Divers	4	6,8
Total	58	100

- Tableau VI : Fréquence des différentes localisations selon GRIMM -

- GOTARDY (14) collige, en 1969, 105 cas d'hyperparathyroïdisme paranéoplasique dont la fréquence selon le siège de la tumeur est consignée dans le tableau VII.

Siège	Nombre de cas	Fréquence %
Bronches	25	24,7
Rein	22	21,8
Utérus	7	6,6
Pancréas	7	6,6
Ovaires	6	5,7
Leucoce lymphoblastique	6	5,7
Hodgkin	5	4,6
Foie	5	4,6
Leucoce myéloblastique	4	3,8
Vessie	3	2,8
Oesophage	3	2,8
Lymphosarcome	3	2,8
Colon	1	8,5
Gencive	1	
Cou	1	
Front	1	
Penis	1	
Vulve	1	
Fibrosarcome	1	
Parotides	1	
Surrénales	1	
Total	105	100 %

Le cancer bronchique et le cancer du rein sont donc les deux étiologies les plus fréquentes du syndrome paranéoplasique d'hyperparathyroïdie. Ils représentent 46 % des cas avec une fréquence identique pour les deux. Les autres sièges sont beaucoup moins habituels : l'utérus 8 %, l'ovaire 4 % et le pancréas 3 %.

Le cancer du sein n'a été cité qu'une seule fois et dans une seule statistique : celle de GRIMES (15). La place minime que tient ce cancer dans le développement d'un hyperparathyroïdisme paranéoplasique vient vraisemblablement de la grande fréquence des métastases osseuses durant l'évolution de cette néoplasie. KENNEDY cité par RYCKWAERT (35) dénombra dans 113 cancers du sein 8 cas avec hypercalcémie. Ces 8 cas présentaient des métastases osseuses, ce qui ne permet pas de les inclure dans les hyperparathyroïdismes paranéoplasiques. En général l'hypercalcémie au cours des cancers du sein s'accompagne d'une phosphorémie normale ou un peu haute (35). Une phosphatémie basse doit faire rechercher une cause purement parathyroïdienne. En effet Betty S. ROOF (32) a pu faire le diagnostic d'adénome parathyroïdien dans 3 cas de cancer du sein qui présentaient les stigmates biologiques d'un hyperparathyroïdisme avec hypercalcémie hypophosphorémie et chute du T.R.P.

CONCEPTIONS PATHOGENIQUES ACTUELLES

Le mécanisme de ce syndrome paranéoplasique n'a pas manqué de soulever de nombreuses hypothèses physiopathologiques. Parmi celles-ci, trois conceptions retiennent l'attention :

- Elaboration par la tumeur d'une substance parathyréotrophique (27) ;
- Elaboration par la tumeur d'une substance analogue à la vitamine D ;
- Elaboration par la tumeur d'une substance à activité identique à la parathormone.

I) Elaboration par la tumeur d'une substance parathyréotrophique -

Une substance parathyréotrophique sécrétée par la tumeur aurait pour conséquence une hyperactivité parathyroïdienne. L'existence d'une telle substance aurait pour conséquence l'hyperplasie des parathyroïdes. Nous ne la retrouvons que trois fois (observations 5, 8 et 22) sur les 14 cas où elles ont été vérifiées. Sur les 105 cas d'hyperparathyroïdisme paranéoplasique observés dans les cancers quelle que soit

leur localisation, GOTARDY (14) ne la retrouve que cinq fois. P. LUCAS (22) qui a exploré chirurgicalement les parathyroïdes les trouve macroscopiquement et histologiquement normales.

STONE, cité par MOREAU (18), qui pratiqua la parathyroïdectomie de son malade, ne constata pas d'hyperplasie macroscopique, mais une hyperplasie histologique. La chute de la calcémie qu'il constata après parathyroïdectomie fut d'ailleurs tardive, au 5ème jour seulement, et très transitoire.

SNEDECOR (37) pratiqua lui aussi une exérèse des parathyroïdes : il ne nota aucune action sur la calcémie qui parut même augmenter, à la différence de certaines hyperplasies parathyroïdiennes secondaires (10) où des parathyroïdectomies ont fait régresser le syndrome biologique.

L'hypothèse de l'élaboration par la tumeur d'une substance parathyréotrophique est à l'encontre de la régulation de ces glandes. Il est clair en effet que l'élément régulateur de l'activité parathyroïdienne est la calcémie. Dans le cas où cette "stimulation" existerait, elle aurait pour conséquence l'hypersécrétion de l'hormone parathyroïdienne elle-même. Il serait donc logique de trouver dans les hyperparathyroïdies paranéoplasiques des altérations osseuses identiques à celles observées lors des hyperparathyroïdismes primitifs. Or la majorité des auteurs (10) notent soit un os normal, soit une ostéoporose banale. Ce fut d'ailleurs le cas de notre observation.

De plus, si cette hypothèse physiopathologique expliquait le syndrome paranéoplasique, l'hyperplasie devrait être non seulement cellulaire, mais aussi secrétante. Or la présence au microscopique électronique (10) (32) de grains de sécrétion dans les cellules principales et dans les cellules oxyphiles n'a jamais été mise en évidence.

II) Elaboration par la tumeur d'une substance à activité vitaminique D -

Deux études expérimentales plaident en faveur d'une telle sécrétion :

- BURKI (4) montre une activité vitamine D élevée dans le sérum et les extraits tumoraux au cours d'un hypernéphrome avec hypercalcémie sans métastase osseuse ni hyperplasie des parathyroïdes. Le dosage est effectué par la méthode biologique utilisant des rats rachitiques. L'auteur trouve dans le sérum une activité vitamine D équivalente de 827 U.I./100ml (normal : 100 à 200 U.I./100 ml sérum) et 420 U.I./2000 g de tumeur extraite lors de la nécropsie.

- GORDAN (13) décèle la présence, onze fois sur douze, dans des extraits tumoraux de cancers du sein sans hypercalcémie, d'une substance très proche du 7-déhydrocholestérol et douée d'une activité comparable chez le rat parathyroïdectomisé.

Contre cette hypothèse :

- Le retour immédiat de la calcémie à la normale paraît peu

en accord avec l'action prolongée d'une substance telle que la vitamine D.

- La présence d'une hypophosphorémie n'est pas expliquée d'une façon satisfaisante. Au cours des intoxications par la vitamine D, la phosphorémie est le plus souvent élevée ou normale (34).

- De plus, la sécrétion d'une substance non protéïque, telle que la vitamine D, par une tumeur serait un fait unique dans le cadre des syndromes paranéoplasiques endocriniens.

III) Elaboration par la tumeur d'une substance parathormone-like (P.T.H.-like)

Certains travaux montrent d'une façon indiscutable l'action sur le métabolisme phosphocalcique de divers extraits d'organes. J. THOMAS, E. THOMAS, L. BALAN et A. MONSAINGEON (42) ont fait une étude comparative de l'action des extraits duodénaux et des extraits de reins de rat sur la calcémie et la phosphorémie du rat. Les extraits de reins provoquent une baisse de la calcémie et de la phosphorémie : leur action s'apparente donc à celle de la thyrocalcitonine. Les extraits duodénaux entraînent une action semblable à celle de la parathormone avec augmentation de la calcémie et baisse de la phosphorémie.

En 1948, ALBRIGHT (1) avait déjà émis l'hypothèse, lors d'un cancer du rein avec hyperparathyroïdisme paranéoplasique, d'une sécrétion par la tumeur d'une substance P.T.H.-like.

Actuellement cette conception, quel que soit le cancer, repose sur des arguments solides.

a) Arguments indirects: s'appuient sur un certain nombre de faits. Dans les 25 observations que nous avons colligées, l'absence d'hyperplasie a été notée dans 11 cas sur 14. Cela confirme l'opinion de GRIMES (15) qui, dans l'ensemble des tumeurs de l'organisme ayant entraîné un hyperparathyroïdisme paranéoplasique qu'il a répertoriées, a noté l'absence d'hyperplasie parathyroïdienne dans 77 % des cas et dans 8 % des cas une hypoplasie.

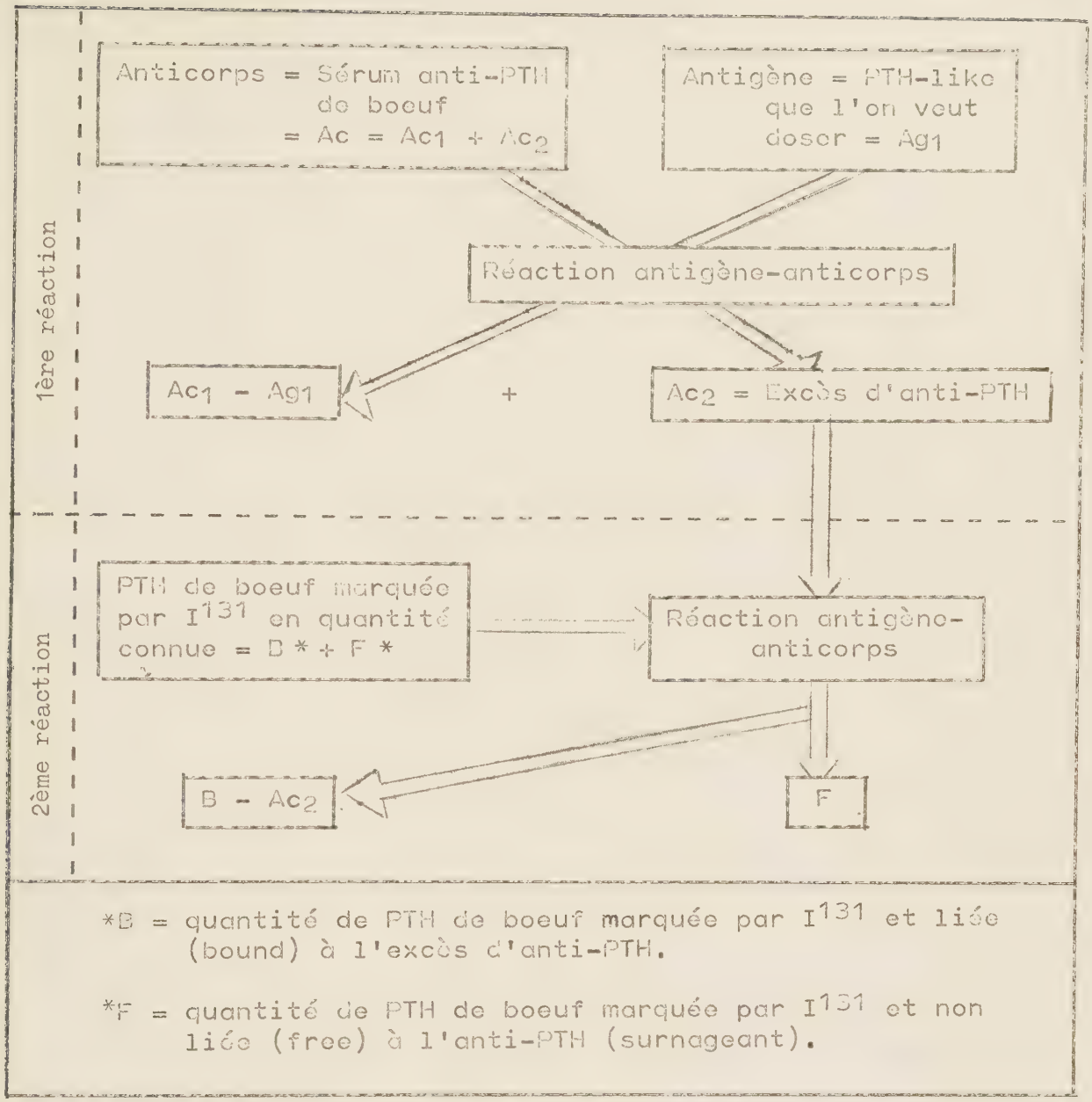
Dans les 25 observations que nous avons rapportées, la régression immédiate des troubles après exérèse ou radiothérapie est retrouvée dans 8 cas sur 8. Cette normalisation immédiate de la calcémie (29) après l'acte thérapeutique plaide plus en faveur d'une substance à action rapide que d'un médiateur à effet prolongé. La réapparition des manifestations cliniques et biologiques de l'hyperparathyroïdisme lors de la récidive d'une tumeur bronchique enlevée chirurgicalement a été observée dans 3 des 7 cas opérés (Tableau IV). Un tel fait plaide en faveur de la sécrétion par la tumeur d'une substance agissant sur le métabolisme phosphocalcique sans préjuger de sa nature et de ses propriétés biologiques (substance parathyréotrophique ou P.T.H.-like).

b) Arguments directs : Quatre auteurs ont fait progresser de façon pratiquement définitive cette théorie par des méthodes immunologiques. Ce sont TASHJIAN (39), SCHERWOOD (36), BERSON (2) et Betty S. ROOF (32).

1. TASHJIAN (39) utilise une réaction de déviation du complément en présence d'extraits tumoraux et d'un anti-sérum obtenu par injection à un lapin d'hormone parathyroïdienne de boeuf. Par cette méthode, on a trouvé une quantité significative d'une substance analogue à la parathormone dans 9 tumeurs humaines.

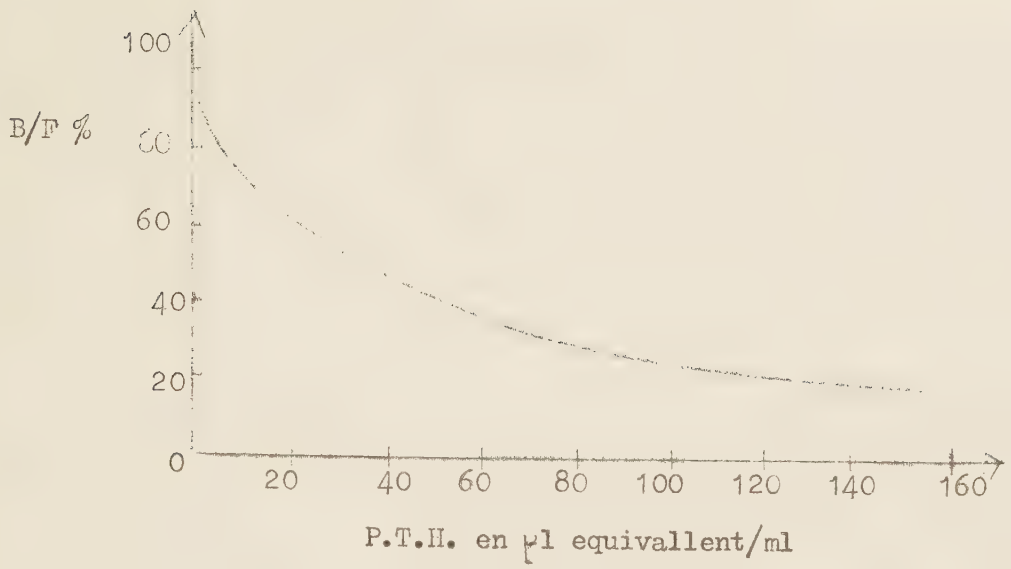
2. SCHERWOOD (36) utilise une méthode radio-immunologique de dosage indirect et sa technique a été reprise par [illegible] et Betty S. [illegible].

Cette méthode est résumée dans le tableau VIII. On met en présence un extrait de substance contenant une P.T.H.-like avec des anticorps antiparathormone en excès (sérum anti-P.T.H. de boeuf). L'excès d'anticorps est mesuré par la quantité de parathormone bovine marquée (B *+ F*) ajoutée au milieu et non consommée (F*) dans la réaction antigène-anticorps.



- Tableau VIII : Méthode radio-immunologique de dosage de la P.T.H. -

B et F sont dosées par radioactivité et la diminution du rapport $\frac{B}{F}$ donne la quantité de P.T.H.-like dans le sérum que l'on voulait étudier (courbe n°1). Les résultats sont donnés en µl équivalents de plasma par ml, en mcg par gramme ou en ng par gramme.



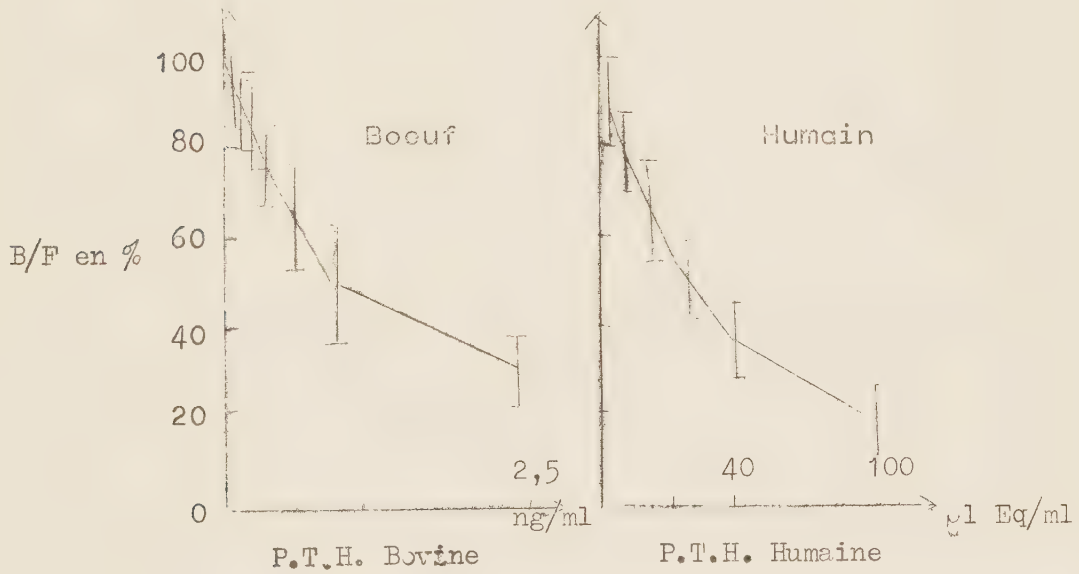
- Courbe n° 1 d'après BERSON (2) donnant la quantité de P.T.H. en fonction du rapport $\frac{B}{F}$ ($\frac{\text{PTH bovine liée}}{\text{PTH bovine non liée}}$)

Par cette méthode, SCHERWOOD met en évidence dans la tumeur une substance immunologiquement semblable à la P.T.H. dans les observations 18 et 19 (respectivement de 4,10 ± 0,28 mcg/g et 0,84 ± 0,09 mcg/g).

3. BERSON (2) en 1966 par cette même méthode trouve, dans 8 cas de cancers bronchiques sur 28 normocalcémiques, un taux de parathormone supérieur à la normale dans le sérum des malades. Les taux de P.T.H. sont supérieurs dans les

8 cas à 18 mcl équivalents/ml alors que les dosages témoins se situent en moyenne à 8 mcl équivalents/ml. Cette constation d'une augmentation de la P.T.H. au cours de carcinomes normocalcémiques devait être expliquée par Betty S. ROOF.

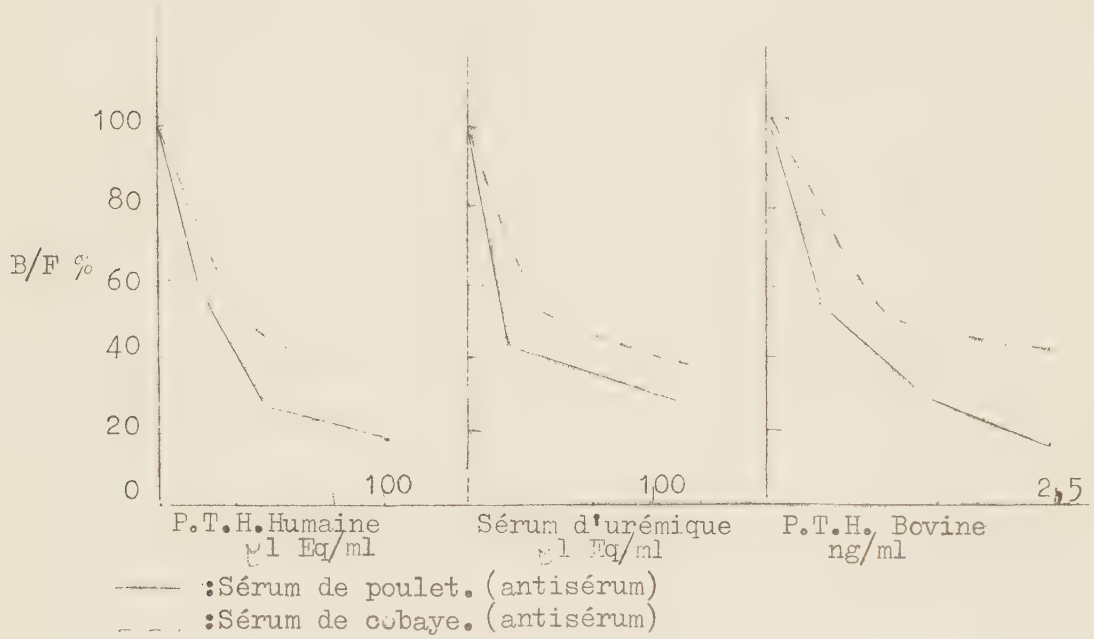
1. Betty S. ROOF (32) fit un dosage systématique de la P.T.H. au cours de cancers avec ou sans hypercalcémie par la méthode radio-immunologique de SCHERWOOD. Elle établit tout d'abord une identité de réaction des hormones bovine et humaine vis-à-vis d'un même anti-sérum (courbes n°2).



- Courbes n° 2 : Pourcentage de $\frac{B}{F}$ en fonction de la quantité de P.T.H. humaine et bovine (d'après ROOF) -

Les deux courbes se superposent et elle put affirmer que 1 ng de P.T.H. bovine équivalait à 20 µl Eq d'extrait dilué d'adénome parathyroïdien humain.

Elle obtint deux antisérums en injectant de la P.T.H. bovine purifiée à des cobayes et des poulets. La sensibilité comparée de ces deux antisérums a été testée par rapport à un extrait d'adénome parathyroïdien humain, un sérum de malade urémique et une P.T.H. bovine (courbe n° 3) qui servaient d'antigène.



- Courbes n° 3 : Sensibilité comparée des antisérums de cobaye et de poulet (d'après ROOF B.) -

Dans tous les cas, les tests montraient que l'antisérum de poulet était plus sensible que l'antisérum de cobaye vis-à-vis de la P.T.H. des tissus ou sérums non cancéreux. Il donnait en effet des taux de P.T.H. plus élevés pour des concentrations identiques d'antigène.

- Un premier dosage de P.T.H. est effectué chez 6 malades présentant un carcinome bronchique dont 2 avec hyperparathyroïdisme :

  . L'antisérum de porc détecta la présence d'une P.T.H. dans les 2 cas d'hyperparathyroïdisme et dans un autre cas.

  . L'antisérum de cobaye ne détecta de P.T.H. dans aucun cas.

- Un second dosage de P.T.H. est pratiqué au cours de 26 cancers en général :

  . L'antisérum de cobaye détecta une P.T.H. dans 26 cas et à des taux supérieurs à ceux dosés par l'antisérum de poulet.

  . L'antisérum de poulet ne retrouva de P.T.H. que dans 15 cas et à des taux plus faibles que ceux dosés par antisérum de cobaye.

  . Dans 3 cas seulement l'antisérum de poulet donna des taux supérieurs à ceux de l'antisérum de cobaye.

- Au total, alors que la sensibilité de l'antisérum de poulet est plus grande que celle du cobaye vis-à-vis de la P.T.H. trouvée dans les sérums ou tissus non cancéreux, cet effet s'inverse lorsqu'il s'agit du sérum de malade atteint de néoplasie. Une différence immunologique entre la P.T.H. sécrétée par les parathyroïdes et la P.T.H.like est donc vraisemblable. L'antisérum de cobaye ne distinguerait pas la P.T.H. physiologique de l'ectopique, alors que l'antisérum de poulet pourrait le faire dans certains cas. La différence entre les deux P.T.H. ne serait d'ailleurs pas seulement immunologique. La présence d'une P.T.H.-like chez des cancéreux normocalcémiques signifierait que son pouvoir hypercalcémiant est moindre que celui de la P.T.H. physiologique.

C O N C L U S I O N S

A l'occasion d'une observation personnelle, nous avons étudié les publications concernant des malades porteurs d'un carcinome bronchique ayant un syndrome paranéoplasique d'hypercalcémie pseudohyperparathyroïdienne. Nous avons recherché la fréquence de ce syndrome parmi les étiologies de toutes les hypercalcémies et envisagé les différentes conceptions pathogéniques.

Dans notre observation, il s'agit d'un homme de 52 ans, fumeur, dont un premier épisode de bronchopneumopathie n'avait pas attiré l'attention, car il avait cédé rapidement. Trois mois plus tard, les signes fonctionnels réapparaissent et une douleur thoracique s'installe. A l'hôpital, les radiographies pulmonaires montrent une opacité non systématisée du lobe inférieur droit avec réaction pleurale, dont le bilan bronchoscopique et bronchographique est négatif. l'état du malade s'altère malgré les antibiotiques spécifiques et non spécifiques auxquels on a recours. Le premier dosage phosphocalcique demandé systématiquement à l'entrée du malade est normal. Mais six semaines plus tard, l'aggravation des signes généraux incite à redemander les éléments de ce bilan qui établit cette fois l'existence de

signes d'hyperparathyroïdisme. Douze calcémies ont été effectuées ; leur valeur moyenne est de 118 mg/l ; six dosages phosphocalciques complets montraient une hypophosphorémie et une hyperphosphaturie permanentes. Le taux de réabsorption tubulaire de phosphore est de 55 % avec une clearance de créatinine à 80 ml/mn et une urée à 0,15 g/l. Radiologiquement, le squelette est normal. La ponction médullaire ne montre pas d'anomalie des lignées sanguines ni de cellules atypiques. L'intervention exploratrice sur les parathyroïdes n'est pas pratiquée : en effet, on envisage chez ce malade un hyperparathyroïdisme paranéoplasique dont l'origine bronchique ne sera démontrée que par l'autopsie. Les deux dernières semaines, une réhydratation contrôlée est le seul traitement entrepris pour lutter contre l'hypercalcémie qui semble maintenue dans les limites tolérables.

Cependant le décès survient sans autre cause et l'autopsie montre qu'il existe un petit carcinome bronchique épidermoïde périphérique. Il n'y a pas d'envahissement ni de métastase osseuse. Enfin, les quatre parathyroïdes sont normales, sans signes d'hyperactivité, ainsi que le tissu osseux qui ne présente pas d'augmentation de l'activité ostéoélastique.

Nous avons retrouvé dans la littérature 24 observations d'hypercalcémie paranéoplasique pseudohyperparathyroïdienne d'origine bronchique; Les signes neurologiques ont été les

plus fréquents des signes révélateurs d'hypercalcémie, avec torpeur, épisodes de confusion et désorientation. Ils correspondaient aux calcémies les plus élevées.

Pour les signes généraux, il est difficile de distinguer la part qui revient à la "maladie cancéreuse" de celle qui doit être rattachée à l'hypercalcémie. En fait, c'est l'aggravation du malade qui doit attirer l'attention sur le bilan phosphocalcique et il nous semble utile de le pratiquer à titre systématique.

L'examen histologique montre que le syndrome d'hyperparathyroïdisme paranéoplasique est dû, dans 88 % des cas à un carcinome épidermoïde et dans 12 % des cas à un cancer anaplasique. Il est intéressant de noter que les cancers bronchiques donnant les autres syndromes paranéoplasiques (Schwarzt Bartter, Cusching, carcinoïde, etc...) sont en général anaplasiques.

Il est difficile de tirer des conclusions sur la durée de survie car elle n'a pas été précisée chez les malades ayant subi une exérèse (5 cas) ni chez ceux qui ont reçu une radiothérapie avec corticothérapie. L'essentiel est cependant de constater que le syndrome biologique a disparu momentanément après toutes les exérèses et qu'une récidive fut accompagnée d'une reprise du syndrome biologique. Le cancer bronchique avec celui du rein représente 40 % des étiologies du syndrome paranéoplasique d'hypercalcémie pseudohyperparathyroïdienne avec une fréquence identique pour les deux.

Les conceptions pathogéniques du syndrome paranéoplasique font appel à trois hypothèses. Celle de l'élaboration par la tumeur d'une substance P.T.H.-like semble la plus vraisemblable. L'élaboration par la tumeur d'une substance parathyréotrophique ne peut être envisagée que dans les rares cas où les parathyroïdes sont hyperplasiques. La présence d'une substance à activité vitaminique D est soutenue dans des travaux qui montrent une forte teneur en vitamine D dans certaines tumeurs. Mais la normalisation immédiate du bilan phosphocalcique après exérèse de la tumeur ne plaide pas en faveur de l'élaboration d'une substance à action prolongée telle que la vitamine D. De plus, la sécrétion d'un produit non protéïque telle que la vitamine D par une tumeur serait un fait unique dans les syndromes paranéoplasiques endocriniens.

L'hypothèse de l'élaboration d'une P.T.H.-like repose sur des arguments solides :

- La régression immédiate après exérèse de la tumeur et la réapparition des troubles lors d'une récidive.

- La mise en évidence d'une substance antigéniquement semblable à la parathormone par des méthodes immunologiques dans les 2/3 des cas. Des méthodes, plus précises, employant des antisérums différents montrent que la structure antigénique de la P.T.H.-like serait différente de celle de la P.T.H. sécrétée

par les parathyroïdes. La présence d'une activité P.T.H.-like dans le sérum de cancéreux normocalcémiques nous incite à penser que son activité hypercalcémiante est moindre que celle de la P.T.H. parathyroïdienne.

Cependant la preuve formelle de l'existence d'une hormone-like serait sa mise en évidence dans les veines efférentes d'une tumeur et son absence dans l'artère afférente.

B I B L I O G R A P H I E

1. ALBRIGHT F. and REIFEINSTEIN E.C.
The parathyroid glands and metabolic bone disease.
1948. Un vol. Williams and Wilkins Cº.

2. BERSON A.S., YALOW Rosalyns.
Parathyroid hormone in plasma in adenomatous hyperparathyroidism, uremia and bronchogenic carcinoma.
Science, 18 Nov. 1966, v 154, 907-909.

3. BOUR H.
Le syndrome "hypercalcémie", ses causes.
Revue du Prat., T XX, 17, 2811-2816.

4. BURKI K. and Cº
Destimmung der Vit. D Acktivität bei Hypernephrom mit Hypercalcemie syndrom.
HEUL. Med. Acta, 1963, 30, 615-627.

5. CAREY U.C.I.
Hypercalcemia and bronchial carcinoma.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1962, 85, 258-260.

6. Case records of the Massachussetts General Hospital.
New Eng. J. Med, 1957, 256, 750-754.

7. Case records of the Massachussetts General Hospital.
New Eng. J. Med, 1971, 284, 339-347.

8. CHAUVETTE G., AURIOL M., PINAUDEAU Y., BROCHERIOU G. et DEMIGNE R.
Le cancer bronchopulmonaire à cellules géantes.
J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1968, T XXII, 2, 155-170.

9. DELARUE J., ADELANET R., et PAILLAS J.
Classification histologique des tumeurs épithéliales malignes primitives des bronches.
Les Bronches, 1964, 14, 492.

10. FRIED D., FEROLDI J., LEGRAS F., DAVID H., DURAT G., BAUSSILON V., SAUBIER E. et TRAEGER J.
Hyperparathyroïdisme secondaire au cours de l'insuffisance rénale chronique traité par parathyroïdectomie subtotale : ultra-structure des parathyroïdes.
La Rev. Lyonn. Méd., 1967, T XVI, 1, 5-22.

11. FRY L.
Pseudohyperparathyroidism with carcinoma of bronchus.
Brit Med. J., 1962, 1, 301-302.

12. GOLDSMITH R.
Hyperparathyroidism.
New Eng. J. Med., 1969, 281-367.

13. GORDAN and Cº
Osteolytic sterol in human breast cancer.
Science, 1965, 151, 1226-1223.

14. GOTTLIEB.
Les hypercalcémies paranéoplasiques.
Thèse Nancy, 1969.

15. GRIMES D.J., FISHER B., FINN F. and DANOWSK T.S.
Steroid-resistant hypercalcemia and parathyroid hyperplasia in non osseous cancer.
Acta Endocrinologica, 1967, 56, 510-52 .

16. GUTMAN A.B., TYSON E.B.
Arch. Intern. Med., 1 96, 97, 979.

17. HATHAWAY D..., OLOV Nilsson, ...; and BJÖRN THOLIN,...D.,
GALLIVAN IASARETT (Sweden).
Giant cell adenocarcinoma of the lung.
Arch. of Surg., 1969, 98, 1, 24-30

18. HOREAU J., GUENEL J., BUREAU L.et DUBIGEON M.
Le syndrome pseudo-hyperparathyroïdien des tumeurs sans métastase osseuse.
Pr. Med., 1965, 3057-3060.

19. KISSEL P., DUC M., ANDRE J.M.
Les hypercalcémies paranéoplasiques.
Ann. Méd. Int., 1970, 121, 51-55.

20. LAFFATY P.A.
Pseudohyperparathyroïdism.
Medicine, 1966, 45, 247-260.

21. LAURENT C., CARUS J.L.
Hypercalcémies parathyroïdiennes.
Rev. du Prat., T XX, 17, 2815-2834.

22. LUCAS J.F.
Acute hypercalcemia from carcinomatous without bone metastasis.
Brit. Med. J., 1960, 1, 1330.

23. MANIGANO G.
L'hypercalcémie des cancers et des hémopathies.
Rev. du Prat.,T XX, 17, 2853-2865.

24. MASSARO D.J., OLIN J.A.
Persistent hypercalcemia associated with bronchogenic carcinoma and primary chief-cell hyperplasia of the parathyroids.
Am. Rev. Resp. Dis., 1962, 85-727.

25. MONSAINGEON A., THOMAS J., THOMAS E., BALAN T., ADJIMAN M., STES A. et ABOULKER P. avec la collaboration technique de Melle DENARETS.
Hyperparathyroïdisme et lithiase rénale. Diagnostic biologique. Méthode actuelle d'exploration.
Rein et Foie, Bal. de la nutrition, 1970, T XIII, 139-166.

26. MONSAINGEON A.
Identification et traitement des adénomes parathyroïdiens.
Lyon Chirurg., 1971, 67, 2, 151-154.

27. MUGGIA F.M., OHEIMEMANN H.
Hypercalcemia associated with neoplastic disease.
Ann. Intern. Med., 1970, 73, 191-[illegible].

28. MYERS W.
Hypercalcemia in neoplastic disease.
Arch. Surg., 1960, 80, 308-318.

29. OMEN G., SANFORD I.K., BAKER W.A.
Hyperparathyroidism associated with malignant tumors of nonparathyroid origin.
Canc., 1969, 24, 5, 1001-1011.

30. PLIMPTON C.H., GELLHORN A.
Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction.
Amer. J. Med, 1956, [illegible], 730.

31. RAYMOND J.P.
Thèse Paris, 1957, n° 5.6.

32. REISS E., JANET M., CANTERBURY T.S.
Genesis of hyperparathyroidism.
Amer. J. Med., 1971, 50, 679-685.

33. ROOF B.S., CARPENTER B.S., FINK D.J., GORDAN G.S.
Some thoughts on the nature of ectopic parathyroid hormones.
Amer. J. Med., 1971, 50, 686-694.

34. ROYER P.
Hypercalcémie et intoxication par la vitamine D.
Rev. du Prat., T XX, 17, 2139-2144.

35. RYCKEWAERT A., LANHAM C.
L'hypercalcémie au cours des cancers.
Vie méd., 47, 6 e, 1, e, 411-416.

36. SCHERWOOD L.M., and C°.
Production of parathyroid hormone by non parathyroid tumors.
J. Clin. Endoc. Metabolism, 1967, 27, 140-145.

37. SMEDT[illegible] F.A., [illegible] H.J.
Pseudo-hyperparathyroidism due to malignant tumor
Canc., 1964, 2, 1492-1496.

38. STRICKLAND R.J., [illegible], WEBB W.J.
Bronchial carcinoma with hypercalcemia simulating cerebral metastases.
Brit. Med. J., 1967, 3, 590-592.

39. TA[illegible]N J., LEVI[illegible] L., [illegible]
Immunoassay of parathyroid hormone by quantitative complement fixation.
Endocrinol., 1.54, [illegible].

40. TAYLOR D.M., SIEMSEN A.W.
Bronchogenic carcinoma simulating hyperparathyroidism.
Arch. Intern. Med., 1[illegible], 91, 10-13.

41. THOMAS B., CONNOR T.B.
a) Some observations on patients with hypercalcemia exemplifying problems in differential diagnosis, especially in hyperparathyroidism. J. Lab. Clin. Med., 1958, [illegible], 1, 9.

b) The etiology of hypercalcemia associated with lung carcinoma.
J. Clin. Invest, 1956, 35, 697-698.

42. THOMAS J., THOMAS E., BALAN L. et MONSAINGEON A.
Action sur la calcemie et la phosphorémie du rat d'extraits de reins de rats.
Rein et Foie, Maladies de la Nutrition, 1970, 151-154.

43. TURKINGTON R.W., GOLDMAN J.K. and Cº.
Bronchogenic carcinoma simulating hyperparathyroidism.
Canc. 1966, 19, 406-414.

44. WOODARD H.Q.
Changes in blood chemistry associated with carcinoma metastatic to bone.
Canc., 1953, 6, 1219.